

Snel en volledig herstel van neuromusculaire blokkade door het gemodificeerde γ -cyclodextrine sugammadex

Nieuw klinisch-farmacologisch concept in anesthesie

Marten Heeringa en Hans D. de Boer

Kernpunten

- Na gebruik van spierverslappers bij algehele anesthesie is het van groot belang dat de spierfunctie van de patiënt snel en volledig herstelt om comorbiditeit te voorkomen.
- Cholinesteraseremmers – toegediend om herstel te bespoedigen – gaan gepaard met cholinerge bijwerkingen en werken onvoldoende bij diepe neuromusculaire blokkade.
- Bom e.a. introduceerden in 2001 een nieuw klinisch-farmacologisch concept door complexvorming voor te stellen om herstel van de spierfunctie te bereiken.
- Uit recente klinische studies blijkt dat de complexvormer sugammadex leidt tot een veilig, snel en volledig herstel van door rocuronium en vecuronium geïnduceerde spierverslapping, ongeacht de diepte van de neuromusculaire blokkade.

De stereoïdeverbinding rocuronium [1-allyl-1-(3 α ,17 β -dihydroxy-2 β -morfolino-5 α -androstaan-16 β -yl-pyrrolidinium-zout, 17 acetaat] behoort tot de groep van de niet-depolariserende spierrelaxantia. Het bindt selectief aan de α -subeenheden van de postsynaptische nicotinerge acetylcholine-receptoren op de neuromusculaire eindplaat. Dit blokkeert de overdracht van zenuwimpulsen naar de spier, wat resulteert in verslapping van skeletspieren. Rocuronium wordt toegepast bij algehele anesthesie om endotracheale intubatie en kunstmatige beademing te vergemakkelijken en om chirurgische ingrepen mogelijk te maken waarbij spierverslapping noodzakelijk is, zoals intra-abdominale of intra-thoracale operaties [1]. Rocuronium en andere spierrelaxantia worden toegepast als onderdeel van 'balanced anesthesia', waarbij verder hypnotica en analgetica worden gebruikt om verlies van bewustzijn, amnesie en pijnstilling te bewerkstelligen.

Na afloop van een operatie is het van groot belang dat de spierfunctie van de patiënt zo snel en zo volledig mogelijk herstelt [2, 3]. Postoperatieve restverslapping moet worden voorkomen vanwege de hiermee samenhangende comorbiditeit, zoals pulmonale complicaties (aspiratiepneumonie) die kunnen ontstaan door een verminderde ventilatoire respons op hypoxemie en disfunctie van spieren in de farynx. In de huidige klinische praktijk worden cholinesteraseremmers, zoals neostigmine, toegediend om het herstel van de neuromusculaire functies te bespoedigen. Deze stoffen remmen het enzym acetylcholinesterase op een reversible manier, waardoor een overmaat van acetylcholine zich bij de receptoren ophoopt en competitie met het spierverslappermolecuul

Abstract

New clinical-pharmacological concept in anaesthesia. Fast and full recovery from neuromuscular blockade by the modified γ -cyclodextrin sugammadex

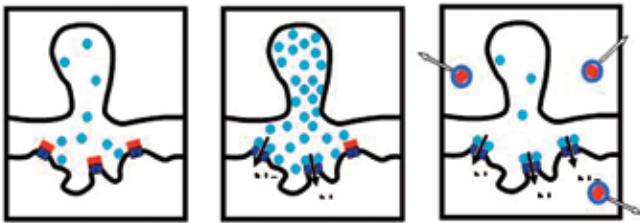
Muscle relaxants are frequently used during general anaesthesia. Fast and full recovery of neuromuscular function after surgery is of major importance, amongst others to minimize the risk of postoperative complications. Cholinesterase inhibitors, such as neostigmine, are often administered in current clinical practice to speed up recovery. However, they are associated with systemic muscarinic adverse events and they are not effective against deep neuromuscular blockade. In 2001, Bom and colleagues launched a completely new clinical-pharmacological concept. They hypothesized that complex formation could result in recovery of neuromuscular function, and tested the hypothesis with sugammadex, a modified γ -cyclodextrin that encapsulates rocuronium with extremely high affinity (10^7 l/mol). Clinical results show that sugammadex is associated with a safe, fast and full recovery from rocuronium- and vecuronium-induced muscle relaxation within several minutes, independent of the depth of the neuromuscular block.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(6):122-127

angaat voor een bindingsplaats aan de nicotinereceptor. In dit werkingsmechanisme schuilen drie belangrijke nadelen van esteraseremmers. Het eerste betreft het bijwerkingenprofiel. Door verhoging van de acetylcholineconcentratie worden niet alleen nicotinerge acetylcholinereceptoren gestimuleerd, maar ook muscarinerge acetylcholinereceptoren, waardoor systemische muscarinerg-cholinerge bijwerkingen ontstaan, waaronder maag-darmstoornissen (misselijkheid, braken), toegenomen bronchiale secretie, bronchospasmen, mirose, accommodatiestoornissen, bradycardie en hypotensie [1]. Om deze cholinerge effecten tegen te gaan worden gelijktijdig muscarinereceptorantagonisten toegediend, zoals glycopyrronium, methylatropine en atropine. Deze gaan echter weer gepaard met anticholinerge bijwerkingen, zoals droge mond, obstipatie, verminderde bronchiale secretie, pupilverwijding, accommodatiestoornissen, verhoogde intra-oculaire druk, tachycardie en palpitations. Een tweede nadeel van cholinesteraseremmers is het mogelijk opnieuw optreden van spierverslapping na een aanvankelijk herstel (recurarisatie). Recurarisatie kan optreden indien de werkingsduur van de spierverslapper langer is dan die van de cholinesteraseremmer. Een derde beperking van cholinesteraseremmers is de toepasbaarheid: ze zijn alleen voldoende werkzaam bij een oppervlakkig

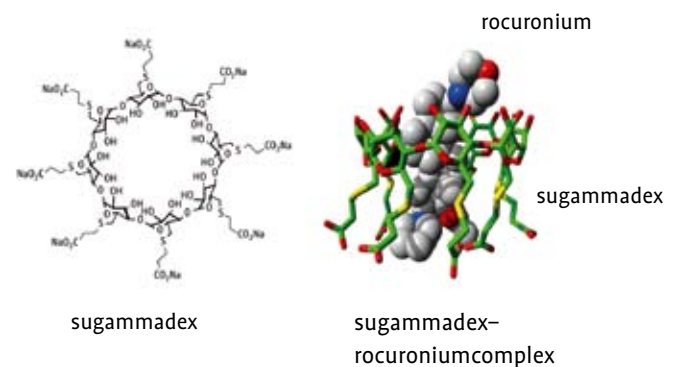
Figuur 1

Rocuronium antageert de nicotinerge acetylcholinereceptor, waardoor acetylcholine geen contractie kan veroorzaken (links). Remming van het enzym cholinesterase verhoogt de concentratie van acetylcholine in de neuromusculaire junctie, waardoor competitie optreedt met de nicotinereceptorantagonist en opnieuw spiercontractie kan optreden (midden). Sugammadex inactieveert rocuronium, waardoor herstel van de neuromusculaire functie optreedt zonder toename van de hoeveelheid acetylcholine (rechts).



Figuur 2

Structuur van *per-6-(2-carboxyethylthio)-per-6-deoxy-γ-cyclodextrine-natriumzout* (sugammadex) (links). De spierslapper rocuronium, een steroidmolecuul, wordt volledig opgenomen in de holte van sugammadex (rechts).



neuromusculair blok. Een diepe neuromusculaire blokkade kan niet volledig opgeheven worden door competitie, omdat de concentratie van de nicotinereceptorantagonist bij de neuromusculaire eindplaat hiervoor te hoog is [4].

Er is dus een duidelijke klinische behoefte aan een nieuwe methode om de werking van spierslappers veilig en snel op te heffen, ongeacht de diepte van het neuromusculaire blok.

Nieuw farmacologisch concept

Bom en collega's introduceerden in 2001 een volledig nieuw klinisch-farmacologisch concept [5]. Deze onderzoekers poneerden de hypothese dat complexvorming tussen spierrelaxantia en een exogeen gastheermolecuul zou kunnen leiden tot dissociatie van het spierrelaxansmolecuul van het receptoreiwit met als gevolg een terugkeer van de spierfunctie (figuur 1). Omdat hierbij geen directe of indirecte interacties met cholinerge systemen te verwachten zijn, zou het mogelijk zijn een neuromusculaire blokkade op te heffen zonder cholinerge bijwerkingen. Ook zou gelijktijdige toediening van muscarineantagonisten niet langer noodzakelijk zijn.

De onderzoekers toetsten deze hypothese met behulp van cyclodextrines, ringvormige suikermoleculen (cyclische polysacchariden) met een hydrofobe interne holte. In deze holte kunnen hydrofobe gastmoleculen worden gebonden. In de natuur komen drie soorten cyclodextrines voor: α -, β - en γ -cyclodextrines, met respectievelijk zes, zeven en acht glucosemoleculen aan elkaar gekoppeld door een α -(1-4-glucoside)-binding. Het γ -type heeft de grootste interne diameter, variërend van 75 tot 83 nm. Bovendien zijn γ -cyclodextrines over het algemeen goed oplosbaar in water [6].

Synthese en structuur-activiteitrelatie

Rocuronium is een steroidmolecuul met een diameter van ongeveer 75 nm. Op grond hiervan beschouwde men γ -cyclodextrines als de geschiktste kandidaat voor de complexvorming [5]. Uit preklinisch onderzoek in vitro bleek inderdaad een vier- tot vijfmaal zo hoge affiniteit van natuurlijk γ -cyclodextrine voor rocuronium als die van natuurlijk β -cyclodextrine. Resultaten van farmacologisch onderzoek ex vivo wezen in dezelfde richting: α - en β -cyclodextrine hadden weinig invloed op door rocuronium geïnduceerde spierverlaxing, maar het natuurlijke γ -cyclodextrine was wel enigszins effectief [5]. Een concentratie van 34,6 $\mu\text{mol/l}$ van het natuurlijke γ -cyclodextrine bleek nodig voor een herstel van 50 % (EC₅₀). Vervolgens probeerde men de affiniteit, en daarmee de potentie verder te verhogen door chemische modificatie. Vooral vanderwaalskrachten en hydrofobe interacties spelen een rol bij complexvorming. Vanderwaalskrachten hangen ondermeer af van de exacte afmetingen en vormen van beide moleculen. Naarmate ze meer complementair van aard zijn zal de binding sterker zijn. Hydrofobe interacties zijn gebaat bij een groot hydrofoob oppervlak tussen cyclodextrine en gastmolecuul.

Om de bindingsaffiniteit zo hoog mogelijk te maken werd ten eerste de diepte van de holte vergroot door chemische modificatie, met als doel volledige en nauwe omsluiting van alle vier steroiden-ringen van het rocuroniummolecuul. Door een thio-ether te kiezen als de verbinding tussen het cyclodextrinemolecuul en een lipofiele keten, kon een aantal chemisch zuivere *per-6-deoxy-per-6-sulfanyl-γ-cyclodextrines* gesynthetiseerd worden. Belangrijk hierbij is dat alle zes C-atomen een hydrofobe keten bevatten, waardoor volledige

omsluiting van het steroïdemolecuul mogelijk is, wat leidt tot hoge affiniteit en potentie [7].

Ten tweede werden anione functionele groepen (carboxyl) aan het eind van de lipofiele ketens toegevoegd, die de rand van de holte vormt. Deze negatief geladen groepen gaan een elektrostatische interactie aan met het positief geladen stikstofatoom van het rocuroniummolecuul. Bovendien stoten de negatief geladen carboxylgroepen elkaar af, waardoor het rocuroniummolecuul als het ware 'met open armen' ontvangen wordt.

Sugammadex

Uiteindelijk werd een γ -cyclodextrinederivaat gesynthetiseerd met de gewenste eigenschappen, door substitutie van alle acht 6-hydroxylgroepen met een lipofiele keten van samenstelling $S-CH_2CH_2CO_2$ (figuur 2). Dit gemodificeerde γ -cyclodextrine, sugammadex [Org 25969; het natriumzout van *per*-6-(2-carboxyethylthio)-*per*-6-deoxy- γ -cyclodextrine] behoort tot de groep van *selective relaxant binding agents* (SRBA's). Uit ex-vivostudies met het muizen-hemidiafragmamodel blijkt een sterk verhoogde potentie (EC_{50} 1,2 μ mol/l), 30 maal zo hoog als het natuurlijke γ -cyclodextrine. Uit dergelijk dierexperimenteel onderzoek blijkt ook een hoge potentie van sugammadex voor het opheffen van spierslappers die is geïnduceerd door het chemisch en farmacologisch nauw verwante vecuronium [8].

Uit in-vitro-onderzoek blijkt dat steroïdale spierslappers volledig worden ingekapseld door sugammadex. Alle vier steroïde-ringen zijn in nauw contact met het lipofiele deel van de interne holte en de quaternaire-ammoniumgroep van ring D is omgeven door de carboxylgroepen van sugammadex. Dit alles leidt tot een zeer sterke 1:1 complexvorming tussen sugammadex en steroïdale spierslappers (rocuronium > vecuronium). Isotherme titratiecolorimetrie laat in vitro een K_a zien van 10^7 l/mol, ongeveer 100 maal zo hoog als het natuurlijke γ -cyclodextrine. Het complex is daarmee een van de stabielste die ooit in de literatuur zijn beschreven [5].

Preklinische effecten

Gezien de eigenschappen van sugammadex verwacht men ook in vivo een snelle inactivatie van door rocuronium of vecuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade. Bij de kat bleek toediening van sugammadex geassocieerd met een volledig herstel van door rocuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade binnen ongeveer 1,5 minuut [7]. Cardiovasculaire effecten die optreden bij cholinesteraseremmers werden niet waargenomen na toediening van sugammadex (4 mg/kg).

De Boer en collega's onderzochten de effecten van sugammadex tijdens lichte neuromusculaire blokkade bij rhesusapen [9, 10]. Een neuromusculaire blokkade geïnduceerd door een continu infuus van rocuronium werd opgeheven door toediening van sugammadex, waarbij de hersteltijd op een dosisafhankelijke manier afnam tot 2 minuten. Na placebo duurde het ongeveer 15 minuten voordat herstel optrad; na neostigmine en atropine was dit 6 minuten. In eenzelfde studieopzet werd onderzocht of het mogelijk is een neuromusculaire blokkade op te heffen die is geïnduceerd door een continu infuus van de niet-steroïde spierslappers atracurium en mivacurium. Toediening van sugammadex had echter geen effect op de hersteltijden van deze neuromusculaire blokkade, zodat

geconcludeerd mag worden dat het antagoneren van een neuromusculaire blokkade geïnduceerd door niet-steroïdale spierslappers door sugammadex niet mogelijk is [10].

Dezelfde groep onderzocht recentelijk ook het effect van sugammadex bij diepe neuromusculaire blokkade, eveneens in rhesusapen onder anesthesie [11, 12]. Hieruit bleek dat sugammadex in staat is zowel een door rocuronium als een door vecuronium geïnduceerde diepe neuromusculaire blokkade op te heffen. Muscarinerge effecten of andere complicaties werden niet waargenomen. Significante veranderingen van bloeddruk en hartslag of andere cardiovasculaire bijwerkingen traden niet op. Na de combinatie neostigmine en atropine werden daarentegen wel cardiovasculaire en gastro-intestinale effecten waargenomen (stijging van bloeddruk en aantal hartslagen respectievelijk kokhalzen).

Effectiviteit bij de mens

Gijsenberg e.a. publiceerden voor het eerst de effecten van sugammadex bij de mens [13]. Tien gezonde mannelijke vrijwilligers kregen onder algehele anesthesie eerst rocuronium (0,6 mg/kg) en drie minuten later placebo of sugammadex (tot 8,0 mg/kg). De gemiddelde hersteltijd was 53 minuten in de placebogroep en respectievelijk 1,0 en 1,2 minuten bij de twee patiënten die 8 mg/kg sugammadex kregen toegediend.

Sindsdien zijn vijf gerandomiseerde en gecontroleerde klinische 'dose-finding' onderzoeken gepubliceerd waarin sugammadex bij chirurgische patiënten onder verschillende omstandigheden onderzocht is [14-18]. Hieruit blijkt dat, voor zowel door rocuronium als door vecuronium geïnduceerde oppervlakkige spierslappers, sugammadex (0,5-4,0 mg/kg) geassocieerd is met een dosisafhankelijke en statistisch significante reductie van hersteltijd: van 20-50 minuten na placebo (spontaan herstel) tot 1-3 minuten in de groep met 4 mg/kg [14, 15].

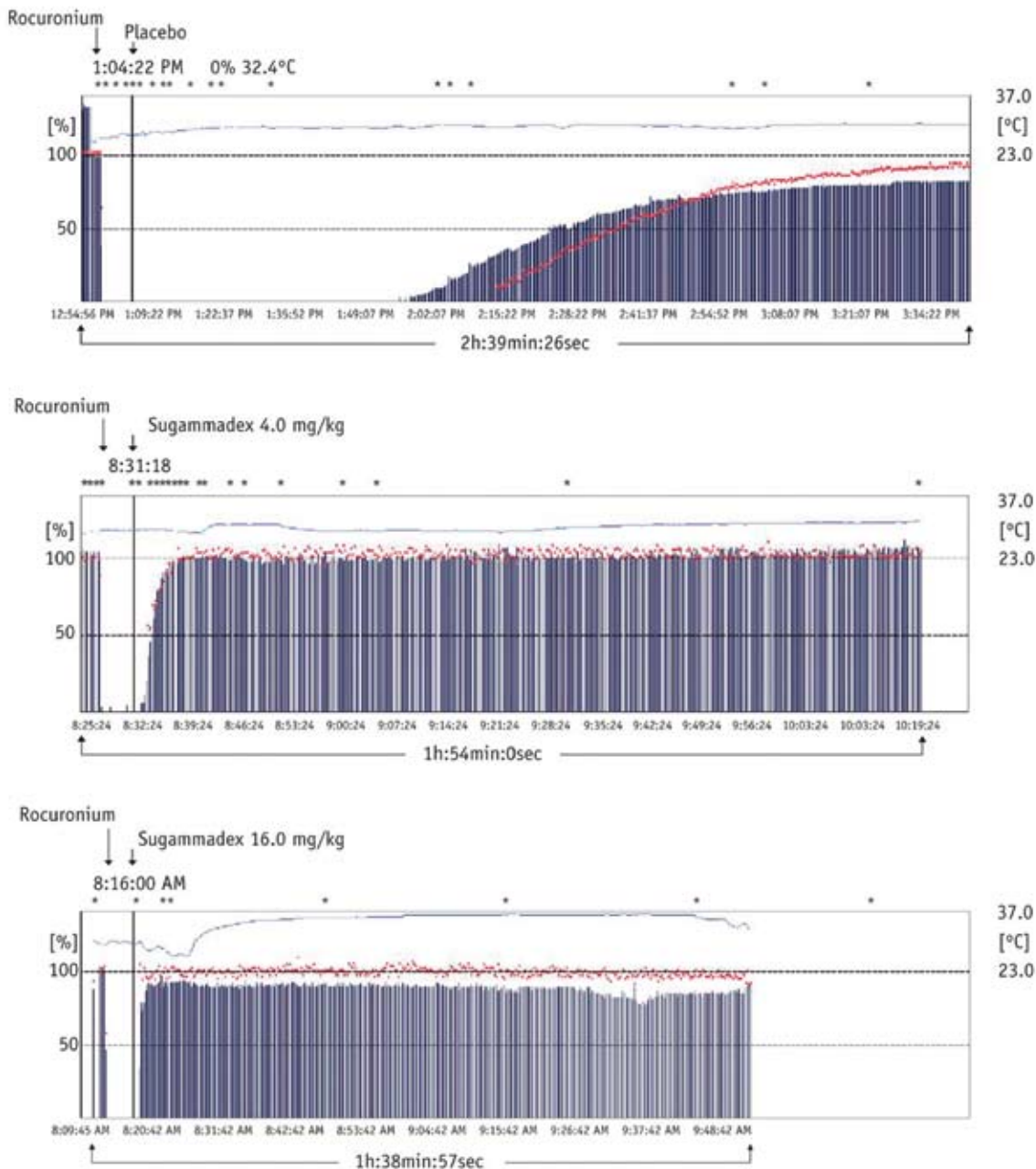
Een studie door Shields e.a. toonde aan dat sugammadex ook effectief is bij langdurige spierslappers, zoals noodzakelijk in geval van langdurige intra-abdominale of intrathoracale operatie [16]. Ook de gebruikte anesthesie heeft geen invloed op de effectiviteit van sugammadex [17]. Na toediening van 2 mg/kg sugammadex tijdens lichte neuromusculaire verslappers bleek de hersteltijd onder onderhoudsanesthesie met sevofluraan niet te verschillen met die onder propofolanesthesie. Dit is van groot belang omdat onderhoudsanesthesie met behulp van sevofluraan veel toegepast wordt.

Zeer recentelijk verscheen een publicatie waaruit blijkt dat 2 mg/kg sugammadex ook bij nierpatiënten ($CL_{cr} < 30$ ml/min) leidt tot volledig herstel na twee minuten [19].

Ook in geval van een diepe neuromusculaire blokkade bij chirurgische patiënten is sugammadex effectief: er trad een snel en volledig herstel op, waarbij doseringen gebruikt werden tot 8 mg/kg [18]. Ook hier bleek een dosisgerelateerde afname van de tijd tot herstel tot 1-2 minuten, maar het aantal patiënten per doseringsgroep was relatief gering en statistische significantie kon niet worden aangetoond. De Boer en collega's onderzochten de effecten van placebo, 4 en 16 mg/kg sugammadex onder de extreemste condities: toediening zeer kort (5 minuten) na een hoge dosis van rocuronium (1,2 mg/kg) [20]. Op dit tijdstip is de diepte van het neuromusculaire blok maximaal.

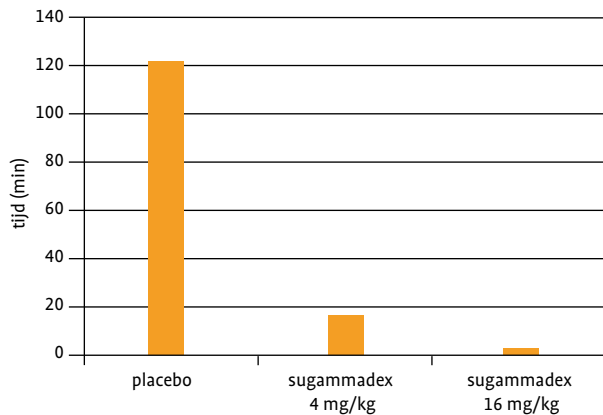
Figuur 3

TOF-Watch SX-traces van drie patiënten die placebo of sugammadex (4 of 16 mg/kg) kregen toegediend kort (5 minuten) na een hoge dosis rocuronium (1,2 mg/kg). Voor toediening van rocuronium treedt contractie van de spier (musculus adductor pollicis) op als gevolg van elektrische stimuli van de zenuw (nervus ulnaris). Spiercontracties verdwijnen na toediening van rocuronium. Na placebotoediening duurt het enkele uren voordat volledig herstel optreedt (bovenste figuur); na sugammadex (16 mg/kg) gebeurde dit binnen twee minuten (onderste figuur). Blauw geeft de eerste van vier achtereenvolgende contracties (*train of four, TOF*) aan, rood de verhouding van de vierde en de eerste contractie (*TOF ratio*). Een *TOF ratio* van 90 % wordt als volledig herstel beschouwd.



Figuur 4

Gemiddelde tijd tot volledig herstel na een hoge dosis rocuronium (1,2 mg/kg) met 5 minuten later toediening van placebo (n = 4), sugammadex 4 mg/kg (n = 5) of sugammadex 16 mg/kg (n = 7).



Het effect van rocuronium en van sugammadex werd gemeten met de TOF-Watch SX. Hierbij wordt de nervus ulnaris bij de pols gestimuleerd en de contractiekracht van de musculus adductor pollicis gemeten met een transducer die aan de duim bevestigd is (aan de hand van de versnelling, acceleromyografie, $F = m \cdot a$). Het primaire eindpunt van deze studie, de hersteltijd, is af te leiden uit de zogenaamde TOF-trace (figuur 3). Toediening van sugammadex leidde tot een statistisch significante afname van de hersteltijd tot 2 minuten (16 mg/kg), in vergelijking tot 122 minuten bij spontaan herstel (placebo, figuur 4). Zoals verwacht kan worden op grond van het werkingsmechanisme, verschuift de dosis-responscurve naar rechts bij een diepere neuromusculaire blokkade, omdat een hogere dosis van sugammadex nodig is om hetzelfde effect te bereiken. Toediening van sugammadex leidt dus tot volledig herstel van neuromusculaire blokkade binnen 1-3 minuten, onafhankelijk van de diepte van de neuromusculaire blokkade.

Veiligheid

Uit recent gepubliceerde klinische onderzoeken met gezonde vrijwilligers en chirurgische patiënten blijkt een stabiele inactivatie van rocuronium na toediening van sugammadex, bij zowel oppervlakkige als diepe neuromusculaire blokkade [14-20]. Het effect van sugammadex op door vecuronium geïnduceerde blokkade is alleen onderzocht bij een oppervlakkig blok, en ook hier trad een stabiele inactivatie op [15]. Restverslapping of recuraritatie traden niet op [14-20]. Suboptimale effecten van sugammadex op de spierverslapping zijn alleen vastgesteld in dosis-responsstudies, na toediening van suboptimale doseringen (0,5 mg/kg in plaats van 2-4 mg/kg) [15, 18, 21]. Op grond van het werkingsmechanisme van sugammadex verwacht men over het algemeen een gunstig bijwerkingenprofiel. Sugammadex bindt niet aan receptoren of enzymen en dus wordt geen intrinsieke biologische activiteit verwacht. De veiligheid van sugammadex is onderzocht in zes gerandomiseerde klinische onderzoeken met in totaal 351 personen die sugamma-

dex kregen toegediend: 27 gezonde vrijwilligers en 324 chirurgische patiënten. Uit gepubliceerde klinische onderzoeken blijkt inderdaad dat sugammadex veilig is en goed verdragen wordt in de gebruikte doseringen (tot 16 mg/kg). Geen enkele patiënt stopte vanwege een bijwerking voortijdig met de studie – inclusief de opvolgperiode van een week. De frequentie van volgens de onderzoekers mogelijk gerelateerde bijwerkingen was laag. De meest gemelde en volgens de onderzoekers mogelijk gerelateerde bijwerkingen waren kuchen (15 personen), bewegen van de patiënt (11 personen), toename BIS-waarde (4 personen; de Bispectral Index is een neurofysiologische meetmethode om de mate van bewustzijnsverlies in een getal uit te drukken: 100 is wakker en 0 is onder diepe anesthesie), zuigen aan de tube (2 personen), grimassen (1 persoon). Deze verschijnselen kunnen worden verklaard uit het plotseling verdwijnen van de neuromusculaire blokkade door toediening van sugammadex gecombineerd met een externe stimulus op een moment van onvoldoende diepe anesthesie [14]. Verder werden hypotensie (4 personen), droge mond (4 personen), braken (4 personen) en misselijkheid (3 personen) gemeld. Ernstige bijwerkingen werden niet gemeld of waren volgens de onderzoekers niet gerelateerd aan de behandeling [13, 15-18]. Eén ernstige bijwerking (hypotensie) werd gemeld als mogelijk gerelateerd aan de behandeling, maar de tijdsrelatie met de injectie van propofol en fentanyl doet een relatie met een van deze middelen vermoeden [14]. Hypotensie is een bekend effect van deze anaesthetica.

Zoals op grond van het werkingsmechanisme verwacht kan worden, gaat sugammadextoediening niet gepaard met muscarinerge (cardiovasculaire) bijwerkingen zoals stijging van arteriële bloeddruk en hartslag [16, 22]. Ook zijn er uit klinische onderzoeken geen aanwijzingen dat sugammadex effect heeft op het QTc-interval. QTc-verlenging werd achtmaal waargenomen in een studie met 42 chirurgische patiënten, van wie de helft onder propofolanesthesie en de andere helft onder sevofluraanesthesie [17]. Alle acht gevallen werden gemeten onder sevofluraanesthesie, die geassocieerd is met verlenging van het QTc-interval. In een placebo-gecontroleerde studie met gezonde vrijwilligers werden acht gevallen van QTc-verlenging (> 450 ms) gerapporteerd, waarvan het merendeel in de placebogroep [13].

Farmacokinetiek van sugammadex en rocuronium

De farmacokinetische eigenschappen van sugammadex komen overeen met die van andere cyclodextrines. Sugammadex kent een dosis-lineaire kinetiek, het verdelingsvolume is relatief klein (18 l), de totale plasmaklaring is relatief hoog (ongeveer 120 ml/min) en de eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 100 minuten [13, 14]. Sugammadex wordt onveranderd in de urine uitgescheiden, 60-80 % van de toegediende dosis binnen 24 uur. Er zijn geen aanwijzingen dat de farmacokinetiek van vrij sugammadex verschilt van die van het sugammadex-rocuroniumcomplex.

Omgekeerd verandert het farmacokinetisch profiel van rocuronium wel duidelijk door toediening van sugammadex. Normaal wordt het merendeel van de toegediende rocuronium uitgescheiden via gal en feces, en slechts 20 % via urine. Na toediening van sugammadex is de urinaire excretie verhoogd tot ongeveer 50 %. Door complexvorming krijgt het lipofiele rocuronium dus een hydrofieler farmacoki-

netisch profiel. Dat blijkt ook uit de plasmaspiegels van rocuronium na de toediening van sugammadex. Deze zijn aanzienlijk hoger dan de spiegels na toediening van placebo [13, 14]. Dit hangt samen met de hoge spiegels van sugammadex in het plasmacompartiment en de zeer hoge affiniteit voor rocuronium [23]. Hierdoor ontstaat een concentratiegradiënt, waardoor rocuronium van het effectcompartiment naar het plasmacompartiment beweegt. De snelheid van het herstel, binnen 1-3 minuten, is vooral te danken aan deze eigenschap [23].

De werking van sugammadex is dus tweeledig: ze berust op verandering van de farmacokinetiek van rocuronium (redistributie), gecombineerd met een verandering van de farmacodynamiek van dit steroïdemolecuul (inactivatie).

Conclusie

De resultaten van gepubliceerde preklinische en klinische onderzoeken met sugammadex zien er veelbelovend uit. Het werkingsmechanisme is volkomen nieuw, en berust op redistributie en inactivatie van het rocuroniummolecuul door binding met zeer hoge affiniteit. Snel en volledig herstel van door rocuronium en vecuronium geïnduceerde spierverslapping is mogelijk binnen enkele minuten, ongeacht de diepte van de neuromusculaire blokkade. Ook het bijwerkingenprofiel van sugammadex ziet er gunstig uit. Dit staat in scherp contrast met de huidige beschikbare middelen: cholinesteraseremmers, die een ongunstig bijwerkingenprofiel kennen en een beperkte toepasbaarheid. Op grond van deze veelbelovende resultaten is de benadering van sugammadex zelfs revolutionair genoemd [24].

Tegelijkertijd is er een aantal vragen die nog beantwoord moeten worden. Wat zijn de effecten van sugammadex bij bijvoorbeeld kinderen en ouderen? Hoe ziet de veiligheid van sugammadex eruit na registratie, bij gebruik door vele duizenden patiënten onder minder gecontroleerde omstandigheden? Om deze vragen te kunnen beantwoorden zijn aanvullende, goed opgezette gerandomiseerde en gecontroleerde klinische onderzoeken noodzakelijk, en uiteindelijk routinematig gebruik in de klinische praktijk. De huidige resultaten wijzen op een nieuwe mogelijkheid om een neuromusculair blok op te heffen, met belangrijke implicaties voor de klinische anesthesiologie: optimale chirurgische omstandigheden tot het eind van de ingreep, en een snel en volledig herstel voor de patiënt ongeacht de diepte van blok.

Dr. Marten Heeringa: klinisch farmacoloog, senior clinical research scientist, Global Clinical Development, Organon, Oss. Dr. Hans D. de Boer: anesthesioloog/onderzoeker, Martini Ziekenhuis Groningen en Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen.

Correspondentie: marten.heeringa@organon.com.

LITERATUUR

- 1 Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. Informatorium Medicamentorum. Koninklijke Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie. Den Haag. 2007.
- 2 Bevan DR, Donati F, Kopman AF. Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 1992;77:785-805.
- 3 Eriksson LI. The effects of residual neuromuscular blockade and volatile anesthetics on the control of ventilation. *Anesth Analg*. 1999;89:243-51.

- 4 Beemer GH, Bjorksten AR, Dawson PJ, et al. Determinants of the reversal time of competitive neuromuscular block by anticholinesterases. *Br J Anaesth*. 1991;66:469-75.
- 5 Bom A, Bradley M, Cameron K, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed*. 2002;41:266-70.
- 6 Challa R, Ahuja A, Ali J, et al. Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2005;6:329-57.
- 7 Adam JM, Bennett DJ, Bom A, et al. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem*. 2002;45(9):1806-16.
- 8 Miller S, Bom A. Org 25969 causes selective reversal of neuromuscular blockade induced by steroidal NMBs in the mouse hemi-diaphragm preparation. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18(Suppl 23):100-1.
- 9 de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, et al. Chemical encapsulation of rocuronium by synthetic cyclodextrin derivatives: reversal of neuromuscular block in anaesthetized Rhesus monkeys. *Br J Anaesthesia*. 2006;96:201-6.
- 10 de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, et al. Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anaesthetized Rhesus monkey. *Br J Anaesth*. 2006;96:473-9.
- 11 de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, et al. Reversal of profound rocuronium neuromuscular block by sugammadex in anesthetized Rhesus monkeys. *Anesthesiology*. 2006;104:718-23.
- 12 de Boer HD, Staals LM, Driessen JJ, et al. The effect of sugammadex on profound neuromuscular block induced by vecuronium in the anaesthetised Rhesus monkey. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23(Suppl 37):138.
- 13 Gijsenbergh F, Ramael S, Houwing N, et al. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology*. 2005;103:695-703.
- 14 Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. 2006;104:667-74.
- 15 Suy K, Morias K, Cammu G, et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology*. 2007;106(2):283-8.
- 16 Shields M, Giovannelli M, Mirakhor RK, et al. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2006;96:36-43.
- 17 Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. *Anesth Analg*. 2007;104(3):563-8.
- 18 Groudine SB, Soto R, Lien C, et al. A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, Sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2007;104(3):555-62.
- 19 Staals LM, Snoek MMJ, Flockton E, et al. The efficacy of sugammadex in subjects with impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(Suppl 39):122-3.
- 20 de Boer H, Marcus M, Schouten P, et al. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg.kg⁻¹) neuromuscular block by Org 25969: a multi center dose finding and safety study. *Anesthesiology*. 2005;103:A1117.
- 21 Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, et al. A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesth Analg*. 2007;104(3):582-4.
- 22 Sacan O, White PF, Tufanogullari B, et al. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg*. 2007;104(3):569-74.
- 23 Epemolu O, Bom A, Hope F, et al. Reversal of neuromuscular block and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology*. 2003;99:632-7.
- 24 Kopman AF. Sugammadex: a revolutionary approach to neuromuscular antagonism. *Anesthesiology*. 2006;104:631-3.